Ueber

die Beeinflussung des Stoffwechsels von Kaninchen und Hund durch Zufuhr von Nucleinsäure, Harnsäure und Allantoin

(gleichzeitig ein Beitrag zur Frage der Nucleinsäure-Harnsäure-Verbindung).

Inaugural-Dissertation

der

medicinischen Facultät

der

Friedrich-Alexanders-Universität zu Erlangen

vorgelegt von

Philipp Seisser
aus München.

Berlin 1909.
Druck von L. Schumacher, N.24.

Mit Genehmigung einer hohen medicinischen Facultät zu Erlangen.

Referent: Prof. Dr. A. Schittenhelm.
Dekan: Prof. Dr. L. Heim.

Tag der mündlichen Prüfung: 6. Mai 1909.

Sonder-Abdruck aus der Zeitschrift für experim. Pathologie und Therapie. 7. Band.

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543502_0023

Durch die Minkowski'sche Hypothese, dass „wie die übrigen Purinverbindungen, so auch die Harnsäure im Blut und in den Gewebssäften zunächst als Nucleinsäureverbindung auftritt, und dass durch diese Paarung mit dem Nucleinsäurerest nicht nur der Uebergang der Purinbasen in Harnsäure, sondern auch die Lösung und der Transport, sowie das weitere Schicksal der Harnsäure im Organismus geregelt wird", ist die Frage zur Discussion gekommen, ob die Ausscheidung der Harnsäure im Urin sich in quantitativer Hinsicht anders gestaltet, wenn zugleich mit der Harnsäure Nucleinsäure oder deren Abbauproducte im Blute kreisen. Minkowski hält es nämlich für möglich, dass ein abnormes Verhalten des mit der Harnsäure verbundenen Atomcomplexes bei den Anomalien des Harnsäureumsatzes speciell bei der Gicht eine Rolle spielen könnte, indem die Harnsäure dadurch, dass ihr kein Nucleinsäurerest oder eine andere in diese Gruppe fallende Verbindung als Paarling im Blute und in den Geweben zur Verfügung steht, nunmehr ungenügender durch die Nieren ausgeschieden wird und wenigstens zum Teil im Blut und in den Geweben zurückgehalten wird. Diese Hypothese stützt sich allein auf die Beobachtung, welche Minkowski und zu gleicher Zeit unabhängig von ihm Goto gemacht hat, dass nämlich Harnsäure, welche in alkalischer Lösung zusammen mit einer Nucleinsäure sich befindet, auf Zusatz von Essigsäure und durch andere Abscheidungsreagentien der Harnsäure nicht vollkommen ausgefällt werden kann, sondern dass die Nucleinsäure einen Teil der Harnsäure in Lösung zu halten vermag, welcher nun allen Versuchen, ihn direct auszufällen, Widerstand leistet. Minkowski schloss daher, dass es sich hier um eine Verbindung von Harnsäure mit Nucleinsäure handelt, welche in der beschriebenen Weise für den Ablauf des Nucleinstoffwechsels im lebendem Organismus von Wichtigkeit ist. Die an sich sehr ansprechende Hypothese Minkowski's hat entschieden Beifall gefunden, und eine Reihe von Autoren haben sie auch mit mehr oder weniger Reserve übernommen, es stehen ihr aber anderseits eine Reihe schwerwiegender Bedenken gegenüber, welche insbesondere durch die fortschreitende Kenntniss vom Ablauf des Nucleinstoffwechsels in den Organen erhöhte Bedeutung

gewonnen haben. Namentlich Ebstein und Schittenhelm haben diese Bedenken betont und sind zu einer Ablehnung der Minkowski'schen Theorie gelangt. Die Nucleinsäure wird durch die Organe vollkommen zerlegt; während sie im Darm durch die Verdauungssäfte nur in eine leichtlösliche und dialysable Verbindung umgewandelt wird, sodass sie der Resorption zugängig wird, enthalten bereits die intracellulären Fermente des Darmes und dann auch die der übrigen Organe, vornehmlich der Leber, solche, welche sie vollkommen aufzuspalten vermögen und welche daher Nucleasen genannt werden. Wenn man das Blut auf nucleinhaltige Verbindungen untersucht, so findet man nur ausserordentlich geringe Mengen, soviel als den Zellkernen der im Blut enthaltenen Leukocyten entspricht; in diesen ist aber die Nucleinsäure fest gebunden an Eiweiss, als Nucleoproteid, und es besteht keinerlei Beweis, dass die in dieser Form in den Zellkernen festgelegte Nucleinsäure Eigenschaften entfalten könnte, wie sie Minkowski der freien zuschreibt. Für die Annahme des Vorhandenseins von freier Nucleinsäure oder eines Spaltproductes derselben (Thyminsäure) im Blut besteht aber zur Zeit keinerlei Stütze, vielmehr ist es viel wahrscheinlicher, dass die Nucleinsäure in den Organen vollkommen aufgespalten wird, und weder als solche noch in Form einer anderen Verbindung ins Blut gelangt. Es kommen vielmehr nur die Endproducte des Nucleinstoffwechsels in den Kreislauf.

Gegen die Minkowski'sche Annahme spricht weiterhin eine Beobachtung Weintraud's, welcher nach Verfütterung von reichlich Kalbsthymus an einen gesunden Menschen am Tag darauf 7 mg reine Harnsäure aus dessen Aderlassblut darzustellen vermochte. Soetbeer, Ebstein und Schittenhelm haben diese Beobachtung als einen Einwand gegen die Minkowski'sche Theorie angeführt, weil hier trotz Zufuhr von Nuclein fällbare Harnsäure im Blut auftrat, obwohl doch durch das Vorhandensein von Nucleinsäure die Möglichkeit für eine normale Circulation der Harnsäure im Blut im Minkowski'schen Sinne gegeben war, dieselbe also eigentlich nicht in freier fällbarer Form angetroffen werden durfte. Eine Beobachtung Bloch's schien die Minkowski'sche Hypothese zu stärken. Bloch konnte nämlich in 200 ccm menschlichen Blutserums nach Nucleinsäurefütterung durch Analyse 8 mg, durch die His'sche Rotationsmethode aber nur 4,3 mg nachweisen. Es schien daher, dass ein Teil der Harnsäure im Blut fester, nicht salzartig gebunden war. Diese Beobachtung ist jedoch nicht mehr als stichhaltig anzusehen, seit durch Nikolaier und Dohrn nachgewiesen wurde, dass die His'sche Rotationsmethode zur quantitativen Bestimmung der Harnsäure unbrauchbar ist. Es wäre hier noch eine Beobachtung von Taylor anzuführen, wonach die Harnsäure in dem mit Kohlensäure gesättigten Blut in einem Verhältniss von 1 : 1000 löslich ist und die Concentration der H-Jonen durch Sättigung des Blutes mit Harnsäure nicht verändert wird. Taylor schliesst daraus, dass die Harnsäure im Blut in einer nicht dissociirten organischen Verbindung enthalten sein müsse.

Einen wesentlichen Einwand gegen die Minkowski'sche Hypothese

ergaben Untersuchungen von Schittenhelm und Bendix. Dieselben untersuchten an Kaninchen das Schicksal der in den Blutkreislauf eingebrachten Nucleinsäure und deren Einfluss auf die Harnsäureausscheidung im Urin bei gleichzeitiger intravenöser Application von Harnsäure. Es stellte sich dabei heraus, dass die Nucleinsäure die Ausscheidung der verabreichten Harnsäure in keiner Weise beeinflusst, und dass das Verhältniss der mit dem Urin ausgeschiedenen Harnsäure zur zugeführten Harnsäure dasselbe blieb, ob Nucleinsäure gereicht wurde oder nicht. Seo hat auf Minkowski's Veranlassung diese Versuche wieder aufgenommen. Derselbe kam zu dem Resultat, dass nach gleichzeitiger Injection von Nucleinsäure und Harnsäure bei Hunden erheblich mehr Harnsäure zur Ausscheidung gelangt, als die Summe der nach der Nucleinsäurezufuhr und Harnsäurezufuhr ausgeschiedenen Mengen beträgt, während die Allantoinausscheidung ein der Harnsäureausscheidung gerade entgegengesetztes Verhalten erkennen lässt. Er zieht daraus den Schluss, dass durch die Bindung der Nucleinsäure die Oxydation der Harnsäure erschwert werde, sodass ein grösserer Teil der im Organismus circulirenden Harnsäure vor der Umwandlung in Allantoin bewahrt geblieben ist. Das kann richtig sein, muss es aber nicht, denn man könnte auch die Versuche so deuten, dass die verdoppelte Menge der zugeführten Purinkörper den Organismus derartig mit Harnsäure überschwemmt, dass er keine Zeit hat, die Umwandlung in Allantoin in demselben Maasstab durchzuführen, als bei geringerer Zufuhr[1]). Seo hat die Versuche ausser an Hunden auch an Kaninchen durchgeführt. Bei diesen Kaninchenversuchen waren mit Ausnahme eines Versuches nach der Injection von Harnsäure mit Nucleinsäure stets sehr viel grössere Harnsäuremengen im Harn ausgeschieden, als bei der getrennten Injection beider Substanzen zusammen genommen. Die Kaninchen vertrugen jedoch die Nucleinsäureinjection sehr schlecht, sodass es nicht gelang, einen Versuch ganz einwandsfrei durchzuführen. Seo hat gegen die Beweiskraft der Versuche von Schittenhelm und Bendix den Einwand erhoben, welchen schon Bloch betonte, dass nämlich durch die

1) Es ist jetzt absolut sicher, dass beim Hunde eine Umgehung der Leber, wie sie ja bei intravenöser Application der Nucleinsäure und Harnsäure thatsächlich wenigstens für einen Teil der injicirten Substanz zutrifft, für den quantitativen Umsatz von erheblicher Bedeutung ist. Der Ausfall der Leberfunction hat nämlich zur Folge, dass die Allantoinausscheidung zu Gunsten der Harnsäureausscheidung sinkt (Abderhalden, London und Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1909. Bd. 61). Es ist danach klar, dass die intravenöse Verabreichung beim Hunde, wahrscheinlich auch bei gewissen anderen Säugern, notwendig eine um so auffallendere Erhöhung der Harnsäureausfuhr auf Kosten der Allantoinausscheidung haben muss, je mehr Harnsäure oder Harnsäurevorstufen zugeführt werden. Die Seo'schen Resultate erklären sich also auf sehr einfache Weise durch seine Versuchsanordnung. Beim Hunde tritt eine Umgehung der Leber also sehr deutlich zu Tage; beim Kaninchen sind die Verhältnisse scheinbar weniger deutlich, weil hier wohl auch die Nieren mit ihrer uricolytischen Fähigkeit, die der Hundeniere weniger oder vielleicht gar nicht zukommt, vicariierend einspringen.

Injection von Nucleinsäure, wie Schittenhelm und Bendix selbst gezeigt haben, schwere Nierenschädigungen hervorgerufen werden, welche die Harnsäureausscheidung beeinflussen konnten. Er hat aber weiter noch eingewendet, dass in den Versuchen von Schittenhelm und Bendix im Verhältniss zu den injicierten Nucleinsäuremengen viel zu grosse Harnsäuremengen eingespritzt wurden. Ausserdem wurde die Harnsäure in Form von harnsaurem Piperazin verabreicht und da schien es Seo zweifelhaft, ob die gleichzeitige Zufuhr von nucleinsaurem Natrium und harnsaurem Piperazin ausreichend war, um das Zustandekommen der fraglichen Verbindung zu ermöglichen. Man kann zugeben, dass vom Standpunkte Seo's aus die erhobenen Einwände berechtigt waren, andererseits aber haben sich mit den Fortschritten in der Kenntniss des Harnsäureablaufs und der Allantoinausscheidung beim Tiere die Bedenken gegen die Seo'schen Versuche derart vermehrt, dass eine Wiederholung derselben unbedingt erforderlich erschien.

Die Versuche Seo's bedürfen entschieden einer Erweiterung, indem zunächst einmal der Umsatz der Nucleinsäure bei Verfütterung herangezogen wird. Wenn wir Nucleinsäure intravenös injicieren, so wissen wir ja nicht, ob der Stoffwechsel durch diesen Eingriff wesentlich modificiert wird. Ausserdem ist bei der intravenösen Application natürlich die Art des Abbaues wohl etwas verschieden von dem bei oraler Zufuhr, denn gerade der Umstand, dass die per os verabreichte Nucleinsäure sofort in die Leber kommt, dürfte ein ausschlagendes Moment bilden. Wir haben zunächst die Versuche an Kaninchen vorgenommen. Unsere Versuche unterscheiden sich aber von den Seo'schen dadurch, dass wir uns nicht eines Handelspräparates von Nucleinsäure aus Hefe bedienten, welches entschieden allerhand Nachteile bringt. Vor Allem ist die Hefenucleinsäure keine absolut reine Nucleinsäure, denn sie enthält neben Guanin und Adenin auch Xanthin und Hypoxanthin, und es erscheint nach den Untersuchungen von Steudel über die Thymonucleinsäuren und aus allgemeinen Ueberlegungen mindestens fraglich, ob eine reine Nucleinsäure Xanthin und Hypoxanthin enthalten kann. Zudem finden sich in den Handelspräparaten manchmal kleine Mengen von Eiweiss. Aus der Unreinheit des Productes, dem vielleicht auch noch andere Bestandteile der Hefe (Stoffwechselproducte etc.) anhaften könnten, erklärt sich wohl auch die Beobachtung von Schittenhelm und Bendix, dass das intravenös applicierte hefenucleinsaure Natrium ein Absinken des Blutdruckes zur Folge hat und sich die Atmung oberflächlicher und frequenter gestaltet. Wir benützen daher als Nucleinsäure ein von uns selbst aus Thymus dargestelltes und wohl gereinigtes Präparat von thymonucleinsaurem Natrium. Ein solches Präparat beeinflusst, wie Schittenhelm und Bendix zeigte, weder Circulation noch Atmung und wird, wie wir uns selbst überzeugt haben, glänzend vertragen. Unter diesen Umständen konnten wir auch ruhig Kaninchen als Versuchstiere nehmen, da eine Schädigung durch die Injectionen nicht zu erwarten war.

Die Versuche wurden folgendermaassen angeordnet: Die Kaninchen

wurden zunächst auf ein gleichmässiges Futter eingestellt und zwar gaben wir, um grössere Urinmengen zu erhalten, Rübenfutter. Erst nachdem die Kaninchen 4—5 Tage dieses Futter erhalten hatten, wurde der Versuch begonnen und zwar damit, dass das Kaninchen katheterisiert wurde. Der Urin wurde in einzelnen Perioden von 2—3 Tagen aufgefangen und durch Katheterisieren abgegrenzt. Die Urinmengen wurden auf ein bestimmtes Quantum (500—1200 ccm) aufgefüllt, welches in den Tabellen angegeben ist. Die in den Tabellen verzeichnete Urinmenge entspricht also nicht der wirklichen, sondern der aufgefüllten Gesammtmenge. In dem Urin wurde bestimmt der Gesammtstickstoff nach Kjeldahl, Allantoin nach Wiechowsky, die Bestimmung von Harnsäure geschah nach Krüger und Schmid. Dabei ist jedoch zu bemerken, dass die Bestimmung von Harnsäure in Kaninchenurin zweckmässiger Weise nicht direct vorgenommen wird, da man sonst keine exacten Werte erhält. Wir haben daher jedesmal vor der Bestimmung der Harnsäure eine abgemessene Menge Urins mit so viel Schwefelsäure versetzt, dass der Gehalt daran 3procentig war, und dann am Rückflusskühler 2—3 Std. gekocht; nunmehr wurde mit Natronlauge überneutralisiert und mit Essigsäure angesäuert und aufgekocht. Die Lösung wurde filtriert und im Filtrat die Bestimmung durchgeführt. An den Tagen, wo Nucleinsäure verabreicht wurde, ist das Aufschliessen des Urins unbedingt erforderlich, da bekanntlich kleine Mengen von Nucleinsäure in den Urin übergehen und die Ausfällung beeinflussen können. Wenn man das salzsaure Endfiltrat, wie häufig nicht zu vermeiden ist, zur Trockene eindampft, dann ist bei dem Vorhandensein von relativ reichlichen Purinbasen deren Abtrennen von der Harnsäure etwas schwierig, und man muss in diesem Falle nach Horbaczewski vorgehen, den eingedampften Rückstand mit etwas concentrierter Schwefelsäure lösen, mit Wasser verdünnen und zum Auskrystallisieren der Harnsäure stehen lassen. Wir betonen dies ausdrücklich, da sonst bei der üblichen Lösung mit Wasser oder verdünnter Salzsäure Reste von Xanthin ungelöst bleiben könnten und als Harnsäure mitbestimmt würden.

Bevor wir an die Besprechung der Versuche herantreten, möchten wir bemerken, dass wir bei unseren Kaninchenversuchen, was die wiederholten Injectionen anbelangt, auf keinerlei Schwierigkeiten, wie sie Seo bei seinen Versuchen angiebt, gestossen sind. Dieselben wurden immer tadellos vertragen, die Kaninchen frassen hinterher sofort ausgiebig und Störungen von Seiten der Niere waren nicht zu finden. Der Gang des Versuchs wurde immer erst dann gestört, wenn es zu einer ausgedehnten Eiterung gekommen war. So war es uns möglich, einen Versuch an ein und demselben Kaninchen durch 4 Wochen hindurchzuführen und der Reihe nach zu beobachten, wie die normalen Ausscheidungen sich verhielten und wie dieselben beeinflusst wurden durch Verfütterung von Nucleinsäure, durch intravenöse Application von Nucleinsäure + Harnsäure und von Harnsäure allein. Es ist ganz zweifellos, dass ein solcher Versuch viel beweisender ist, als wenn man an verschiedenen Tieren hintereinander die einzelnen Etappen der Versuchsanordnung so durchprobiert,

dass immer nur eine oder zwei an einem Kaninchen vorgenommen werden. Darum konnten wir uns auch mit dem einen wohlgelungenen Versuch vollauf begnügen. Wir haben dann auch die intravenöse Application von Nucleinsäure an einem Kaninchen und dieselbe an einem Hund untersucht, und endlich auch den Einfluss von intravenöser Application von Allantoin.

Versuch I.

Kaninchen 1. (Hierzu Tabelle I und II.)

Ein 3355 g schweres Kaninchen (männlich) wurde vor Beginn des Versuches 5 Tage lang mit frischen Rüben gefüttert. Dieses Futter behält es den ganzen Versuch hindurch. Vom 6. Tage ab begann der Versuch, nachdem das Tier vor der Stunde des Beginns katheterisiert worden war. Von da ab wurde der Urin in 2—3tägigen Perioden gesammelt und die Perioden jeweils durch Katheterisieren abgegrenzt.

Die erste Periode (Vorperiode) ist die vom 17.—19. Januar.

Am 19. Januar erhält das Tier 3 g thymonucleinsaures Natrium in 100 ccm Wasser gelöst durch die Schlundsonde. Das Kaninchen ist nach der Eingiessung ziemlich matt und frisst an diesem Tage schlecht. Am anderen Tage hat es sich jedoch völlig wieder erholt.

Vom 21.—25. 1. 09 incl. Nachperiode.

Am 26. Januar erhält das Kaninchen Abends und am 27. Morgens um 10 Uhr beide Male 1,5 g thymonucleinsaures Natrium in je 75 ccm Wasser gelöst durch die Schlundsonde. Das Tier verträgt diesmal die Eingiessung sehr gut und frisst sofort sein dargereichtes Futter. Die während dieser Periode abgegebenen Fäces werden gesammelt und mit 3proc. Schwefelsäure am Rückflusskühler durch 3stündiges Kochen aufgeschlossen und mit der Kupfersulfatbisulfit-Methode auf Purinkörper untersucht, das Resultat war aber ein negatives.

Vom 28.—30. Januar incl. Nachperiode.

Am 31. 1. erhält das Kaninchen Morgens zwischen 11 und 12 Uhr und Nachmittags gegen 4 Uhr je eine intravenöse Application (in die Jugularis) von 0,5 g thymonucleinsaurem Natrium in 50 ccm Wasser gelöst + 0,1 g Harnsäure, zu deren Lösung etwa 3 ccm Normalnatronlauge + 0,7 ccm Wasser gebraucht wurden, so dass die jedesmalige Gesammtmenge an Flüssigkeit ca. 60 ccm betrug. Die Lösung wurde mit Essigsäure soweit versetzt, dass die Reaction nur noch schwach, aber doch noch deutlich alkalisch sich verhielt. Das Kaninchen vertrug beide Injectionen glänzend und frass sofort das dargereichte Futter. Nachperiode vom 2.—3. Februar.

Am 4. Februar erhielt das Kaninchen Morgens zwischen 11 und 12 Uhr und Nachmittags um 5 Uhr wiederum in die Jugularis 0,1 g Harnsäure in 2 ccm Normalnatronlauge und 4 ccm Wasser gelöst. Auch diesmal wurde wieder die Injection sehr gut vertragen. Das Kaninchen frass gleich nach der Operation das vorgereichte Futter.

Vom 6.—9. Februar Nachperiode.

Am 10. Febr. erhält das Kaninchen 1 g thymonucleinsaures Natrium + 0,2 g Harnsäure in 3 ccm Normalnatronlauge und 100 ccm Wasser gelöst in die linke Schenkelvene. Das Tier verträgt auch diese Injection glänzend und fängt gleich wieder zu fressen an. Ein Versuch, die Injection nochmals am Hals zu machen, missglückte, weil sich mittlerweile der Beginn einer Eiterung in der ganzen Ausdehnung der Operationswunde zeigte, wodurch die Gefässe mit der Umgebung verklebt und das ganze Gewebe ödematös war. Die Eiterung nahm in den nächsten Tagen an Intensität sehr stark zu, am 18. wurde das Kaninchen durch Entbluten getötet.

Der Sectionsbefund des Tieres ergab eine starke fötide Eiterung in der ganzen Ausdehnung des Operationsfeldes am Halse. Es entleerten sich ca. 60 ccm dicken rahmigen stinkenden Eiters. Das Gewebe war zum Teil eingeschmolzen. Die Wunde am Bein war gut verheilt. Die inneren Organe des Tieres zeigten makroskopisch keine besonderen Veränderungen. Die Nieren wurden herausgenommen, sofort in Müller'sche Flüssigkeit eingelegt, gehärtet, geschnitten und mit Eosin-Methylenblau gefärbt. Verschiedene Präparate (Schnitte durch die ganze Niere) zeigen absolut normalen histologischen Befund. Nirgends war eine Ablagerung von Harnsäure oder ähnlichen Bestandteilen zu finden. Der Urin, welcher mehrmals während des Versuches untersucht wurde, enthielt niemals Blut oder Eiweiss, nur Mucine.

Zu diesem Versuch gehören zwei Tabellen. In Tabelle I sind die Gesammtwerte eingetragen, die in den einzelnen Perioden erhalten

Tabelle I.
Kaninchen 1.

Datum	Gewicht	Urinmenge	Gesammt-N	Harnsäure-N	Basen-N	Allantoin-N	
17.—18. 1.	3355	500	2,23	Spuren	0,008	0,069	
19.—20.	3195	500	1,78	0,0021	0,007	0,133	3 g thymonucleins. Natrium per os.
21.—22.	3035	500	1,82	0,0025	—	0,057	
23.—25.	2920	1000	2,96	0,0056	0,0049	0,117	
26.—27.	2840	1000	1,96	0,0042	0,0035	0,135	3 g thymonucleins. Natrium per os.
28.—29.	2770	600	1,85	0,002	0,0032	0,084	
30.	2720	400	1,20	0,001	0,001	0,038	
31. 1. bis 1. 2.	2650	1000	1,65	0,014	0,039	0,142	1 g thymonucleins. Natrium, 0,2 g Harnsäure intravenös.
2.—3.	2580	1000	1,54	0,0025	0,003	0,103	
4.—5.	2540	1200	2,22	0,015	0,0042	0,102	0,2 g Harnsäure intravenös.
6.—7.	2500	1000	2,296	0,0049	0,0056	0,070	
8.—9.	2440	1000	1,70	0,0049	0,0047	0,047	
10.—11.	2390	1000	1,71	0,0011	0,0011	0,154	1 g thymonucleins. Natrium, 0,2 g Harnsäure intravenös.
12.—13.	2310	1000	2,57	0,0049	0,0056	0,179	
14.—15.	2270	1000	1,70	0,0049	0,0047	0,154	
16.—17.	2170	1000	2,50	0,0049	0,0042	0,109	

Tabelle II.

Kaninchen 1. Tägliche Ausscheidung (Durchschnittswerte).

Periode	Gesammt-N	Harnsäure-N	Basen-N	Allantoin-N	
17.—18. 1.	1,12	Spuren	0,004	0,035	
19.—20.	0,89	0,0012	0,0035	0,066	Verfütterungsperiode: 3 g thymonucleinsaures Natrium per os.
21.—22.	0,91	0,0013	—	0,0285	
23.—25.	0,987	0,0019	0,0016	0,039	
26.—27.	0,98	0,0021	0,0018	0,068	Verfütterungsperiode: 2 mal 1,5 g thymonucleins. Natrium per os.
28.—29.	0,93	0,001	0,0016	0,042	
30.	1,20	0,001	0,001	0,038	
31. 1. bis 1. 2.	0,83	0,007	0,019	0,071	Injectionsperiode: 1 g thymonucleinsaures Natrium, 0,2 g Harnsäure intravenös.
2.—3.	0,77	0,0013	0,0015	0,052	
4.—5.	1,11	0,008	0,0021	0,051	Injectionsperiode: 0,2 g Harnsäure intravenös.
6.—7.	1,148	0,0052	0,0028	0,035	
8.—9.	0,85	0,0025	0,0024	0,024	
10.—11.	0,86	0,005	0,005	0,077	Injectionsperiode: 1 g thymonucleinsaures Natrium, 0,2 g Harnsäure intravenös.
12.—13.	1,29	0,0025	0,0028	0,089	
14.—15.	0,85	0,0025	0,0024	0,077	
16.—17.	1,25	0,0025	0,0021	0,055	

wurden. Tabelle II zeigt die Werte auf die tägliche Ausscheidung berechnet.

Was diesen Versuch anbelangt, so ist zunächst zu bemerken, dass bei der Verfütterung von thymonucleinsaurem Natrium die Ausscheidung von Harnsäure und Basen höchstens ganz minimal ansteigt, während die Allantoinausscheidung eine intensive Vermehrung erfahren hat. Unser thymonucleinsaures Natrium wurde so, wie es verfüttert wurde, also lufttrocken, nicht vollkommen wasserfrei analysiert, dabei fand sich ein Stickstoffgehalt von 12,6 pCt. und ein Basengehalt von 5,09 pCt.; 3 g thymonucleinsaures Natrium enthalten also 0,15 g Basenstickstoff. Von diesem wurden ungefähr 45—50 pCt. als Allantoin mit dem Urin ausgeschieden. Es kamen also keineswegs die in der verfütterten Nucleinsäure enthaltenen Basen vollkommen wieder zum Vorschein. Dass das nucleinsaure Natrium nicht mit dem Darm ausgeschieden wurde, ging aus der Analyse der Fäces hervor. Es könnte sein, dass bei dieser Application der Abbau nicht nur bis zum Allantoin geht. Wir können diesen Schluss aber nicht mit Sicherheit ziehen, da uns die Gesammtstickstoffausscheidung, welche sich als recht schwankend erwies, keinen Aufschluss giebt. Trotzdem das Kaninchen sich in Unterernährung befand, ist es nicht möglich, dieses Tier genau in das Stickstoffgleichgewicht einzustellen, wie z. B. den Hund. Wir können daher nicht ausschliessen, dass die Thymonucleinsäure, soweit sie nicht im Urin als Allantoin zum Vorschein kommt, nicht der Fäulniss anheimfiel. Immer-

hin ist der ganz analoge Ausfall der beiden Versuchsperioden sehr bemerkenswert.

Wenn wir nun die Harnsäure in den Injectionsperioden betrachten, so findet man, dass von der injicierten Quantität, welche 0,066 g Harnsäure-N betrug, 0,01 g als Harnsäure und das übrige als Allantoin ausgeschieden wurde. Es entspricht dies ungefähr 80 pCt. der einverleibten Harnsäure. Es besteht also auch hier kein absolut quantitatives Wiedererscheinen, wenn auch die Verlustmenge zu gering ist, um daraus Schlüsse auf eine weitergehende Zerstörung ziehen zu können.

In der ersten Periode der Injection eines Gemisches von thymonucleinsaurem Natrium und Harnsäure, in welcher die injicierte Menge von Purinbasen 0,116 g Stickstoff entspricht, sind ungefähr 0,01 als Harnsäurestickstoff, 0,03 als Basenstickstoff und 0,08 als Allantoinstickstoff wieder erschienen. Es wären also insgesammt 0,12 g oder 100 pCt. des verfütterten Purinkörperstickstoffs im Urin wieder erschienen.

Ganz ähnlich stellt sich der zweite Injectionsversuch des Gemisches, worin 0,01 als Harnsäure, 0,05 als Basen- und 0,1 als Allantoinstickstoff wieder erschienen. Auch hier ist also der Purinkörperstickstoff nahezu quantitativ zur Ausscheidung gelangt und damit dürfte es wohl entschieden sein, dass die als Harnsäure und als Thymonucleinsäure intravenös applicierten Purinsubstanzen im Organismus des Kaninchen zum allergrössten Teil in der Allantoinfraction wiedergefunden werden, während ein kleiner Teil als Harnsäure und als Basenstickstoff wieder erscheint. Eine weitere Zerstörung des Allantoins scheint offenbar nicht erfolgt zu sein. Wir sind also zu dem Resultat gelangt, wie Wiechowski, welcher bei subcutaner Application von Harnsäure beim Kaninchen diese quantitativ als Allantoin im Harn wiederfand und nur eine relativ geringe Menge als Harnsäure[1]).

Wiechowski hat ungefähr dieselben Mengen von Harnsäure an Kaninchen verabreicht, von denen er ebenso wie wir nur sehr geringe Mengen, ungefähr 5—6 pCt. als Harnsäure wiederfand. Die Resultate stimmen also sehr gut überein.

Was nun die Betrachtung des Versuchs und die Anstellung einer Parallele mit den Seo'schen Resultaten anbelangt, so ergiebt sich vollkommen klar, dass eine bessere Ausscheidung der Harnsäure und eine verminderte Zerstörung im Organismus, wie sie Seo in seinen Versuchen findet, absolut nicht constatiert werden konnte; vielmehr erscheint es ganz sicher, dass nur die Ueberschwemmung der Harnsäure schuld daran ist, wenn das eine Mal mehr, das andere Mal weniger Harnsäure im Urin ausgeschieden wird. Der Umstand, dass Bendix und Schittenhelm bei intravenöser Application von 0,5 g Harnsäure ca. 18 pCt. im Urin wiederfanden, während im vorliegenden Versuch bei 0,2 g Harn-

1) Alle unsere Schlüsse, welche das Allantoin betreffen, setzen voraus, dass die Wiechowski'sche Allantoinbestimmung tatsächlich eine specifische ist. Sie ist es auch in völlig befriedigender Weise für den Urin der Säugetiere wie Kaninchen, Hund, Schwein etc.; für Bestimmungen im menschlichen Urin ist sie jedoch, wie ja Wiechowski auch selbst angibt, als quantitative Bestimmung unbrauchbar.

säure weit weniger gefunden wurde, zeigt den Einfluss der Ueberschwemmung des Blutkreislaufes mit Harnsäure auf deren Ausscheidung. Es ist also der Nucleinsäure jede Wirkung auf die Umsetzung der Harnsäure abzusprechen und insbesondere vermag sie in keiner Weise dieselbe vor weiterer Zerstörung zu schützen. Die Seo'sche Erklärung seiner Versuche ist daher abzulehnen.

Die hohen Allantoinwerte im Anschluss an den letzten Versuch nach Injection von thymonucleinsaurem Natrium und Harnsäure erklären wir wohl mit Recht durch das Auftreten der profusen Eiterung, welche vielleicht unter der chemotactischen Wirkung der Nucleinsäure noch um so schwerer sich gestaltete.

Dass die Eiterung derartige Versuche entschieden zu modificiren vermag, geht aus einem Versuch hervor, den wir an einem scheinbar gesunden Kaninchen unternahmen, bei welchem wir nachträglich eine starke Eiterung älteren Datums festzustellen vermochten.

Versuch II.

Kaninchen 2. (Hierzu Tabelle III und IV.)

Ein 2695 g schweres männliches Kaninchen, welches schon einige Tage bei 100 g Rübenfutter gehalten war, wird am 17. 2. 1909 Morgens katheterisiert, von da ab Beginn der Vorperiode bis 19. Februar früh. Am 19. Februar erhält das Kaninchen Morgens und Nachmittags je 0,5 g thymonucleinsaures Natrium in 60 ccm Wasser gelöst in die Jugularis. Die Injectionen gestalteten sich ziemlich schwierig, da in der Gegend der Schilddrüse eine grosse Geschwulst vorhanden war.

Vom 21. bis 22. Februar Nachperiode.

Ein zweiter Versuch, Nucleinsäure zu injicieren, missglückte, da am Halse Eiterung bestand, und auch am Bein beim Versuch in die Schenkelvene einzugehen, ein Eiterherd gefunden wurde. Das Tier wurde deshalb getötet. Bei der Section fand sich eine grosse profuse Eiterung am Hals. Die Geschwulst in der Gegend der Schilddrüse stellte sich gleichfalls als eine Ansammlung von ca. 30 ccm dicken käsigen Eiters dar, und ebenso wurde am linken Schenkel eine ausgedehnte Abscesshöhle gefunden, die sich einerseits beinahe in der Mitte des Oberschenkels hinüberstreckte, andererseits extraperitoneal am Rücken bis beinahe zur Niere gehend, hinaufreichte. Im übrigen waren die Organe makroskopisch nicht verändert. Hierzu Tabelle III und IV.

Tabelle III.

Kaninchen 2.

Datum	Gewicht	Urinmenge	Gesammt-N	Harnsäure-N	Basen-N	Allantoin-N	
17.—18.	2695	500	2,16	0,003	0,0014	0,0881	
19.—20.	2590	1000	1,96	0,0025	0,0017	0,056	2 mal 0,5 thymonucleinsaures Natrium in 60 ccm Wasser.
21.—22.	2450	1000	2,16	0,0027	0,0025	0,054	
23.—24.	2380	1000	2,8	0,0028	0,0021	0,154	

Tabelle IV.
Kaninchen 2. Tägliche Ausscheidungen (Durchschnittswert).

Periode	Gesammt-N	Harnsäure-N	Basen-N	Allantoin-N	
17.—18.	1,08	0,002	0,007	0,0442	
19.—20.	0,98	0,0013	0,0009	0,028	Injectionsperiode: 1 g thymonucleinsaures Natrium.
21.—22.	1,08	0,0014	0,0013	0,027	
23.—24.	1,4	0,0014	0,0011	0,077	

Die Ausscheidungen geben wiederum die Werte auf die Tagesmenge berechnet an.

In diesem Versuch hat die intravenöse Injection von 1 g thymonucleinsaurem Natrium zunächst keinen Einfluss auf die Ausscheidung der Abbauproducte, erst 4 Tage später tritt ein Ansteigen ein. Es ist wohl möglich, dass die Nucleinsäure hier im Körper zunächst Verwendung fand und erst mit dem Zerfall des Eiters eine vermehrte Ausscheidung zu Stande kam.

Wir haben nun noch einen Versuch am Hunde durchgeführt. Wiechowski zeigte bereits, dass beim Hund die Harnsäure, welche ihm subcutan eingespritzt wird, soweit sie nicht als solche im Urin wieder erscheint, quantitativ in Allantoin übergeführt wird. Er fand bei der Application von 0,6 g subcutan ungefähr 21 pCt. als Harnsäure, den Rest als Allantoin, also eine Menge, welche ungefähr der entspricht, welche Seo bei Application von 1 g Harnsäure + 4 g Nucleinsäure in seinem einen Hundeversuch wieder erhielt. Damit ist die Frage eigentlich erledigt, ob beim Hunde die Nucleinsäure einen Einfluss auf die Harnsäureausscheidung besitzt. Wir haben auf eine Wiederholung dieser Versuche nach dieser Richtung daher verzichtet, weil wir uns klar waren, dass ein durchgreifender Unterschied zwischen Hund und Kaninchen hierbei sicherlich nicht besteht. Versuche von Schittenhelm[1]) haben die Annahme Wiechowski's vollauf bestätigt, dass der Hund in dem Abbau seiner Nucleinsubstanzen die Stufe des Allantoins offenbar nicht überschreitet. Bei Verfütterung von thymonucleinsaurem Natrium konnten die darin enthaltenen Purinbasen bis auf einen geringen Bruchteil, welcher als Harnsäure resp. Purinbasen wieder erscheint, quantitativ in der Allantoinfraction wiedergefunden werden. Wir haben nun einen Versuch angestellt, welcher entscheiden sollte, ob das Verhältniss zwischen ausgeschiedener Harnsäure einerseits und ausgeschiedenem Allantoin andererseits sich ändert, wenn Nucleinsäure intravenös appliciert wird, und damit nach der Annahme von Seo Nucleinsäure und höhere Abbaustufen derselben gleichzeitig mit abgebauten Purinsubstanzen kreisen. Es hat sich aber ergeben, dass nach intravenöser Zufuhr von 2,5 g Nucleinsäure nur der Purinbasenstickstoff erheblich ansteigt, die Harn-

1) Die Versuche sind bereits im Druck und werden in der Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 61 ausführlich publiciert.

säure aber nur ganz geringfügig, während den intensivsten Anstieg die Allantoinausscheidung aufwies. Es war also die Nucleinsäure von keinerlei Einfluss auf die Harnsäureausscheidung.

Versuch III.

Hund Fox. (Hierzu Tabelle V.)

Eine schon seit Wochen genau auf Stickstoffgleichgewicht eingestellte Foxhündin, welche täglich 11 g getrocknetes Fleisch, 20 g Stärke, 20 g Schweinefett und 15 g Traubenzucker als Nahrung erhielt, wurde vom 17. 12. 08 ab in Versuch genommen. Der Urin wurde jeden Tag durch Katheterisiren abgegrenzt.

Vom 17.—18. December Vorperiode.

Am 19. Decbr. erhält der Hund 2,5 g thymonucleinsaures Natrium in 100 ccm Wasser gelöst in die Jugularis. Er verträgt zwar die Injection sehr gut, frisst aber in den nächsten Tagen schlecht. Der Hund wird etwa 10 Tage später getötet.

Die Wunde am Hals war ohne Eiterung geheilt, an den Organen zeigten sich keinerlei pathologische Veränderungen. Zu diesem Versuch Tabelle V.

Tabelle V.
Hündin Fox.

Datum 1908	Gewicht	Gesammt-U	Gesammt-N	Harnstoff-N	Harnsäure-N	Basen-N	Allantoin-N	
17. 12.	3593	500	1,08	—	0,0018	0,002	0,115	
18. 12.	3595	500	1,18	0,88	0,0021	0,0018	0,110	
19. 12.	3567	600	1,58	1,16	0,0063	0,0769	0,215	2,5 g thymonucleins. Natrium intravenös.
20. 12.	3520	600	1,49	0,97	0,0020	0,0020	0,133	
21. 12.	3532	600	1,51	1,21	0,0038	0,0024	0,149	
22. 12.	3530	600	1,25	1,02	0,0018	0,0020	0,109	

Damit ist auch für den Hund die Unhaltbarkeit der Seo-schen Annahme erwiesen. Dieser Versuch ist aber auch in anderer Richtung interessant; einmal zeigt sich bei dem seit Wochen genau in Stickstoffgleichgewicht eingestellten Hunde in Folge der intravenösen Application von thymonucleinsaurem Natrium eine über mehrere Tage sich erstreckende Steigerung der Stickstoffausfuhr, welche einhergeht mit einer leichten Störung im allgemeinen Befinden des Hundes, die in verminderter Fresslust zum Vorschein kam. Sodann ist aber auch die den Versuch mehrere Tage überdauernde Erhöhung der Allantoinausfuhr von Interesse, welche erheblich grösser ist, als der zugeführten Menge von Purinsubstanzen entspricht. Ob die Ursache dafür in einer in der chemotactischen Wirkung der Nucleinsäure bestehenden Leukocytose und damit einem vermehrten Zugrundegehen von Zellkernnuclein steht, muss dahingestellt bleiben. Es können aber auch dieselben Verhältnisse mitsprechen,

welche wir im folgenden Versuch fanden, bei dem wir Allantoin einem Kaninchen intravenös applicierten. Wir möchten hier nur die Bemerkung dazwischen schalten, dass wir weder bei dem Hund, der aus anderen Ursachen einige Zeit nach dem Versuch getötet wurde, noch bei dem Kaninchen irgend welche anatomische Veränderung bei der mikroskopischen Untersuchung der Niere vorfanden, mithin auch der Einwurf völlig wegfällt, dass eine intercurrente Nephritis die Ausscheidungsverhältnisse modificiert hätte.

Versuch IV.

Kaninchen 3. (Hierzu Tabelle VI und VII.)

Das 1850 g schwere männliche Kaninchen erhält mehrere Tage 150 g Rübenfutter. Am 5. Februar Morgens wird das Tier katheterisiert und in Versuch genommen.

Vom 5.—7. incl. Vorperiode.

Am 8. Nachmittags 4 Uhr und am 9. Mittags 12 Uhr erhält das Kaninchen je 0,2 g Allantoin in 40 ccm physiologischer Kochsalzlösung gelöst in die Jugularis injiciert. Am 10. Febr. Morgens und am gleichen Tage Abends je 0,3 g Allantoin in 50 ccm physiologischer Kochsalzlösung gelöst, ebenfalls in die Jugularis.

Vom 12.—19. Nachperiode.

Am 20. wurde das Tier getötet. Die Section ergab durchweg völlig normalen Befund sämmtlicher Organe.

Dieser Versuch zeigt ein recht interessantes Resultat. Auf die intravenöse Application von 1 g Allantoin trat nämlich eine intensive anhaltende Steigerung des Gesammtstickstoffs ein, welche noch

Tabelle VI.

Kaninchen 3.

Datum	Gewicht	Urinmenge	Gesammt-N	Harnstoff-N	Basen-N	Allantoin-N	
5.—7.	1850	1000	1,96	0,0056	0,0049	0,105	
8.—11	1810	1500	4,3	0,0047	0,0035	0,551	1 g Allantoin.
12.—15.	1590	1000	5,08	0,0038	0,0017	0,310	
16.—19.	1510	1000	4,06	0,0070	0,0084	0,176	

Tabelle VII.

Kaninchen 3. Tägliche Ausscheidungen (Durchschnittswert).

Periode	Gesammt-N	Harnsäure-N	Basen-N	Allantoin-N	
5.—7.	0,65	0,0019	0,0016	0,035	
8.—11.	1,03	0,0012	0,0009	0,138	Injectionsperiode: 1 g Allantoin.
12.—15.	1,26	0,0009	0,0004	0,0775	
16.—19.	1,015	0,0018	0,0021	0,044	

8 Tage später beobachtet werden konnte. Zugleich aber tritt noch eine derartig anhaltende Steigerung der Allantoinausscheidung ein, dass nicht nur das Allantoin quantitativ zur Ausscheidung gelangte, sondern auch noch eine erheblich grössere Menge darüber, so dass die Ausfuhr an Allantoin nahezu das Doppelte der Zufuhr von Allantoin, im Ganzen etwa 1,8 g beträgt. Es finden sich aber Analoga genug in der Literatur berichtet, insbesondere ist es Heilner, welcher ganz vor kurzem über eine fast ähnliche Erscheinung bei der subcutanen Zufuhr von Harnstoff berichtete.

Heilner hat nämlich beobachtet, dass nach subcutaner Zufuhr von Harnstoff in einer physiologischen Kochsalzlösung die Stickstoffausscheidung ganz ungemein ansteigt und zwar in bedeutend höherem Grade, als dem mit dem Harnstoff eingeführten Stickstoff entspricht: Die Mehrsteigerung erreichte in einem Fall 88,6 pCt. und wird um so kleiner, je kleiner die applicierte Menge des Harnstoffs ist. Heilner erklärt diese Erscheinung damit, dass durch gewisse Endproducte des Stoffwechsels im Moment ihres Entstehens oder bei der Exosmose aus den Zellen eine anregende Wirkung auf die ganzen Vorgänge der Zersetzung in der Zelle, welchen sie ihre Entstehung verdanken, ausgeübt wird, so dass ihr Weiterbestehen weiterhin gewährleistet wird. Wir können diese Erklärungsversuche Heilner's nicht teilen. Wir geben aber zu, dass wir uns hier vor einem höchst interessanten Problem befinden, aus dessen weiterem Ausbau ein wichtiger Einblick in den Mechanismus des Zellstoffwechsels zu erwarten ist.

Im Anschluss hieran möchten wir noch kurz über einige Nachuntersuchungen der Seo'schen Beobachtung berichten, dass nämlich eine Verdrängung der Harnsäure aus ihrer Nucleinverbindung durch Eiweiss stattfindet. Seo hat nämlich untersucht, „wie sich die Verbindung von Nucleinsäure mit Harnsäure gegenüber Eiweisssubstanzen verhält, d. h. ob der in saurer Lösung auftretende Niederschlag mit Eiweiss bei Gegenwart von Harnsäure auch diese letztere mit aufnimmt."

Zu diesem Zweck hat er einen Versuch angestellt, worin er 0,5 g Nucleinsäure und 0,15 g Harnsäure mit überschüssiger Natronlauge in Wasser löste, dann mit Essigsäure stark ansäuerte und nach 14 Stunden filtrierte. Das Filtrat versetzte er in ziemlich starker Verdünnung mit einer Lösung von Hühnereiweiss so lange, als noch ein Niederschlag entstand. Dieser Niederschlag wurde gewaschen und auf Harnsäure untersucht, welche sich darin nicht nachweisen liess; dagegen fand sich im Filtrat der Eiweissfällung, in welchem gleichzeitig überschüssiges Eiweiss vorhanden war, eine reichliche Harnsäuremenge. Wir möchten hierzu zunächst bemerken, dass aus dem verschiedenen Ausfallen der Versuche, die fragliche Harnsäure-Nucleinsäureverbindung mit Kupfer abzuscheiden, andererseits sie mit Eiweiss zu fällen, kein Gegensatz construiert werden darf. Die beiden Fällungsarten sind ja ganz verschiedener Natur; vor Allem ist darauf hinzuweisen, dass bei der Ausfällung mit Eiweiss in der Lösung nach Entfernung des Nucleins eine

colloidale Eiweisslösung zurückbleibt, welche an sich schon Harnsäure in Lösung zu halten vermag. Ferner vermissen wir quantitative Angaben und ebenso Controlversuche. Wir haben uns daher veranlasst gesehen, auch diese Versuche einer Nachprüfung zu unterwerfen, nachdem bereits von Schittenhelm die Kupferverbindung der angeblichen Harnsäure-Nucleinverbindung nachgeprüft wurde und die Seo'schen Versuche als nicht beweiskräftig sich gezeigt haben. Wir stellten die Versuche so an, dass wir die angewandten Ausgangsmengen variierten und nun sahen, wie nach gleicher Durchführung des Versuchs die Endwerte sich gestalteten.

Versuch I.

0,5 g thymonucleinsaures Natrium + 0,15 g Harnsäure wurden mit überschüssiger Natronlauge in 100 ccm Wasser gelöst, dann mit Eisessig stark angesäuert und nach 14 Stunden durch ein gewogenes Filter filtriert. Das ausgewaschene Filter enthielt keinen Rückstand. Das Filtrat wurde auf ungefähr das Fünffache verdünnt und mit einer sehr verdünnten filtrierten Lösung von Hühnereiweiss im Ueberschuss versetzt. Der sofort aufgetretene Nucleinniederschlag wird wiederholt mit Wasser dekantiert und gewaschen, dann auf ein gewogenes Filter gebracht und gewogen. Es wurde hierbei 0,97 g Nuclein erhalten.

Aus den vereinigten Filtraten und Colaturen setzte sich noch 0,26 g Substanz ab.

Diese Niederschläge wurden in 500 ccm 3proc. Schwefelsäure mit sammt dem Filter suspendiert und 5 Stunden am Rückflusskühler gekocht. Darnach wurden mit der Kupfersulfatbisulfit-Methode die Purinbasen isoliert, die Niederschläge mit Schwefelwasserstoff zersetzt und das salzsaure Filtrat eingeengt.

Erhaltene Harnsäure 0,025 g, erhaltener Basenstickstoff 0,0028 g.

Die vereinigten Filtrate wurden ebenfalls mit Schwefelsäure versetzt, so dass sie 3procentig waren, und 5 Std. am Rückflusskühler gekocht, darnach wurde die Harnsäure mit den Basen isoliert.

Erhalten wurden 0,13 g Harnsäure.

Im Filtrat der Harnsäure lassen sich nach Zerstörung der noch in Lösung gebliebenen Harnsäure Spuren von Basen mit der Kupferfällung nachweisen.

Das Resultat stellt sich also folgendermaassen dar:

	Basen-N	Harnsäure
Ausgangsmaterial	0,0255	0,15
Wiedergefunden	0,0298	0,155

Versuch II.

0,5 g thymonucleinsaures Natrium werden mit 0,25 g Harnsäure genau so angesetzt und verarbeitet wie im Versuch I.

Auf das Ansäuern mit Essigsäure war nach 18 Stunden 0,09 g Harnsäure ausgefallen.

Bei der Fällung mit Eiweiss fällt als Nuclein sofort 0,97 g aus, und in den vereinigten Filtraten und Waschwassern noch 0,19 g.

Dieselben werden getrennt analysiert, wobei der erste Niederschlag von 0,97 g

0,009 g Harnsäure,
0,029 g Basenstickstoff

ergibt.

Der zweite Nucleinniederschlag von 0,19 g ergiebt 0,004 g Harnsäure und 0 g Basen.

Die vereinigten Filtrate werden wie in Versuch I mit verdünnter Schwefelsäure gekocht. Es wurden neben Spuren von Basen 0,13 g Harnsäure erhalten.

Das definitive Resultat stellt sich also folgendermaassen:

	Basen-N	Harnsäure
Ausgangsmaterial	0,0255	0,25
Wiedergefunden	0,029	0,23

Versuch III.

0,5 g thymonucleinsaures Natrium wird mit 0,5 g Harnsäure wiederum genau so angesetzt, wie in Versuch I. Nach 18stündigem Stehen war 0,2 g Harnsäure ausgefallen. Die sofort ausgefallene Menge von Nuclein betrug 1,29 g.

In den vereinigten Filtraten fielen noch 0,001 g aus, welche vernachlässigt wurden.

Die Nucleine wurden genau so analysiert wie in Versuch I und II, wobei die erste Portion eine beträchtliche Menge Harnsäure lieferte. Dieselbe wurde nach Horbaczewski umkristallisiert und ergab

0,09 g Harnsäure,
0,032 g Basenstickstoff.

Aus den vereinigten Filtraten wurden erhalten:

0,15 g Harnsäure,
0,006 g Basenstickstoff.

Das Resultat des dritten Versuchs stellt sich also folgendermaassen dar:

	Basen-N	Harnsäure
Ausgangsmaterial	0,0255	0,5
Wiedergefunden	0,038	0,44

Die Versuche zeigen in erster Linie als wichtiges Resultat, dass der Niederschlag in allen drei Fällen Harnsäure einschloss. In sehr bedeutender Menge findet sich die Harnsäure in dem Nucleinniederschlag des dritten Versuchs, wo die gefundene Harnsäuremenge nahezu so gross ist, wie die in ihm enthaltene Basenmenge, sie stellt sich sogar wahrscheinlich noch höher als gefunden wurde, da, wie schon Horbaczewski betonte, bei der Umfällung aus Schwefelsäure Harnsäure in ganz geringen Mengen durch Anwesenheit von reichlichen Basen zurückgehalten werden kann. Wir haben in den Versuchen scheinbar um ein Minimum grössere Mengen von Basen wieder gefunden, als wir in der Nucleinsäure verwandt haben. Es liegt dies vor Allem wohl daran, dass wir die Mengen auf der Handwage und nicht auf der Prä-

cisionswage abwogen, wodurch es sicher ist, dass wir jeweils etwas mehr Nucleinsäure verwandten.

Immerhin stimmen die Resultate so gut überein, dass sie ein absolut klares Bild geben und sie sagen uns soviel, dass auch hier sicherlich physikalische Verhältnisse eine grössere Rolle spielen, welche die Harnsäure einmal mitreissen, das andere Mal in Lösung bleiben lassen. Irgendwelche Schlüsse, wie sie Seo aus seinem Versuche ziehen zu dürfen glaubt, sind sicherlich nicht statthaft.

Ausser den interessanten physiologischen Resultaten über die Umsetzung der Nucleinsubstanzen und die Ausscheidung des Allantoins im Organismus des Kaninchens und des Hundes möchten wir als Ergebniss unserer Untersuchungen ansehen, dass alle Beweise, welche bis jetzt für das Bestehen einer Harnsäure-Nucleinsäureverbindung geführt worden sind, hinfällig sind. Wir sind überhaupt der Ansicht, dass erst eine Klärung der chemischen Constitution und womöglich der Synthese der Nucleinsäure abgewartet werden muss, ehe über derartige Reactionen der Nucleinsäure weiter discutiert werden kann.

Literatur.

Minkowski, O., Die Gicht. In Nothnagel's Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie. 1903. Bd. 7. H. 2. S. 190.

Derselbe, Discussion zum Vortrag von His. Verhandlungen des 18. Congresses für Medicin. Wiesbaden 1900. S. 438.

Goto, M., Ueber die Lösung der Harnsäure durch Nucleinsäure und Thyminsäure. Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. 30. S. 473. 1900.

Ebstein, W., Die Natur und Behandlung der Gicht. Wiesbaden 1905.

Schittenhelm, A. In Ebstein's Natur und Behandlung der Gicht. S. 144.

Sachs, F., Ueber die Nuclease. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905. Bd. 46. S. 337.

Abderhalden und Schittenhelm, Der Auf- und Abbau der Nucleinsäuren im thierischen Organismus. Ebendas. 1906. Bd. 47. S. 452.

Schittenhelm, A., Bemerkungen über den Nucleinstoffwechsel. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1906. Bd. 89. S. 266. (S. dort weitere Literatur.)

Weintraud, Harnsäure im Blut und ihre Bedeutung für die Entstehung der Gicht. Wiener klinische Rundschau. 1906. No. 1.

Soetbeer, Ueber den Einfluss der Nahrungsaufnahme auf die Ausscheidung der Harnsäure bei der Gicht. Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. 40. S. 75. 1903.

Bloch, Beiträge zur Kenntniss des Purinstoffwechsels beim Menschen. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 83. H. 5. S. 517. 1905.

Nicolaier und Dohrn, Ueber den Wert der His'schen Methode zur Harnsäurebestimmung. Deutsches Archiv f. klin. Medicin. 1907. Bd. 91. S. 151.

Taylor, A. E., The Journal of Biolog. Chemistry. I. S. 177. 1906. Siehe Centralblatt f. Physiologie. 1906. No. 12. S. 405.

Schittenhelm und Bendix, Ueber das Schicksal der in die Blutbahn eingebrachten Nucleinsäure. Deutsche med. Wochenschr. 1904. No. 32. S. 1164.

Seo, Y., Ueber die Harnsäureverbindung der Nucleinsäure. Archiv f. exp. Pathолog. u. Pharmakologie. 1907. Bd. 58. S. 75.

Steudel, A., Zur Kenntniss der Thymonucleinsäuren. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1904. Bd. 42; 1905. Bd. 43 und 46.

Derselbe, Die Zusammensetzung der Nucleinsäure aus Thymus und Heringsmilch. Ebendas. 1906. Bd. 49.

Derselbe, Die Oxydation der Nucleinsäure. Ebendas. 1906. Bd. 48.

Schittenhelm und Bendix, Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Nucleinsäuren auf den tierischen Organismus. Diese Zeitschrift. 1905. Bd. 2. S. 166.

Wiechowski, Bedeutung des Allantoins im Harnsäurestoffwechsel. Hofmeister's Beiträge der chem. Physiologie u. Pathologie. 1908. Bd. 11. S. 1909.

Bendix, E. und A. Schittenhelm, Ueber die Ausscheidungsgrösse per os, subcutan und intravenös eingeführter Harnsäure beim Kaninchen. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1904. Bd. 42. S. 461.

Heilner, Ueber die steigernde Wirkung des subcutan eingeführten Harnstoffs auf den Eiweissstoffwechsel. Münchn. Zeitschr. f. Biologie. Bd. 52.

Curriculum vitae.

Ich, Philipp Michael Seisser wurde am 11. October 1882 als Sohn des kgl. bayer. Bankpräsidenten Andreas Ritter von Seisser und seiner Ehefrau Sabine geb. Thein zu München geboren, besuchte vom 6.—9. Lebensjahre die Volksschule daselbst, vom 9.—16. Jahre das Luitpoldgymnasium und nach der Versetzung meines Vaters nach Nürnberg das alte Gymnasium in Nürnberg. Meine Gymnasialstudien beendete ich am 11. Juli 1903 in Schwäbisch-Hall. Der ersten Hälfte meiner Militärdienstpflicht genügte ich vom October 1903 bis 1. April 1904 im k. b. 19. Infanterie-Regiment in Erlangen und besuchte hier die Universität bis zum 20. April 1906. Das Sommersemester 1906 verbrachte ich an der Universität Kiel, besuchte im Wintersemester 1906/07 die Universität Würzburg und vom 13. Mai 1907 bis August 1908 die Universität zu Erlangen, wo ich die ärztliche Prüfung am 23. December 1908 bestand. Während der bisherigen Zeit meines praktischen Jahres war ich im Monat Januar und Februar an der Ohrenklinik in Erlangen und seit März am städtischen Krankenhaus in Nürnberg tätig.